

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу  
Ахмедовой Аминат Исаевны на тему «Воздействие химиотерапии на  
мать и плод при онкологических заболеваниях», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Злокачественные опухоли представляют серьезную угрозу здоровью населения. Среди беременных женщин по статистике рак встречается с частотой от 0,02% до 0,1% случаев. Лидирующие позиции в структуре заболеваний беременных занимают рак молочной железы, онкогематологические заболевания, рак шейки матки. На сегодняшний день, к сожалению, среди специалистов нет единого мнения о тактике ведения беременности у пациенток со злокачественными заболеваниями. Большинство врачей, до недавнего времени, настаивали вначале на прерывании беременности и только уже затем на проведении противоопухолевого лечения. В последние годы появились работы, в которых авторы сообщали о своих наблюдениях в случаях проведения противоопухолевого лечения во время беременности. Согласно их данным в ряде случаев можно относительно безопасно провести химиотерапевтическое лечение во время беременности.

Для практикующих врачей акушеров-гинекологов и онкологов/гематологов остаются открытыми вопросы, касающиеся выбора противоопухолевых препаратов и их дозировки, профилактики возможных осложнений во время беременности, выбора оптимальных сроков родоразрешения и сроков проведения последнего курса химиотерапии перед родами. Поэтому для построения современной и эффективной тактики

ведения беременности с онкологическими заболеваниями необходимо исследовать влияние физиологических изменений, происходящих в организме пациентки во время беременности, на эффективность проводимого лечения. Необходимо изучить влияние химиотерапии на показатели здоровья матери и ее ребенка.

В связи с этим, диссертационная работа Ахмедовой Аминат Исаевны является своевременной и актуальной. Цель работы правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают поставленные задачи.

### **Научная новизна**

Анализ наблюдений за ведением беременности 155 пациенток с лимфомами и раком молочной железы позволил оценить влияние химиотерапии на показатели роста и развития плода, на частоту акушерских осложнений и частоту побочных эффектов химиопрепаратов. Выявлено, что физиологические изменения в системе кровообращения, происходящие в организме пациентки во время беременности, снижают выраженность побочного действия химиотерапевтических препаратов на показатели эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и нейтрофилов.

В диссертационной работе проведен сравнительный анализ фармакокинетических показателей препаратов доксорубицин и циклофосфамид у беременных и небеременных пациенток. Разработан метод количественного определения доксорубицина и циклофосфамида в плазме крови беременных пациенток для проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

Диссертантом выявлено, что прогноз заболевания беременных сопоставим с прогнозом для небеременных пациенток, а показатели здоровья их новорожденных детей сопоставимы с показателями здоровья детей у здоровых матерей.



## Практическая значимость

На основании полученных результатов выявлено, что проведение химиотерапии во II и III триместрах беременности не повышает частоту врожденных пороков развития у ребенка. Основной причиной заболеваемости в раннем неонатальном периоде является недоношенность. Пролонгирование беременности ближе к доношенному сроку на фоне проведения химиотерапии позволяет снизить частоту преждевременных родов, и тем самым, улучшает перинатальные исходы.

Сравнительный анализ фармакокинетических показателей химиотерапевтических препаратов в плазме крови у беременных и небеременных пациенток позволил выявить особенности метаболизма и экскреции доксорубина и циклофосфида. Результаты работы свидетельствуют о том, что целенаправленное снижение дозы химиопрепаратов у беременных пациенток может привести к ухудшению эффективности лечения. В работе предложено проводить расчет дозы химиопрепаратов беременным пациенткам аналогично тому, как это делается при расчете дозы для небеременных пациенток (исходя из фактической массы тела).

Оптимизированный алгоритм ведения беременности у пациенток с лимфомами и раком молочной железы позволяет снизить заболеваемость у новорожденных и при этом не ухудшить прогноз онкологического заболевания.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 22 научных публикаций, в том числе 4 статьи в научных изданиях, рецензируемых ВАК.

## Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена в классическом стиле, изложена на 151 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, вывод, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 16 рисунками.

Во «Введении» убедительно показана актуальность выбранной темы исследования. Логично обоснована цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» отражены современные данные о проблеме диагностики онкологического заболевания у беременных пациентках, о тактике лечения и ведения беременности, а также о роли плацентарного барьера в защите плода. Диссертантом подробно описаны физиологические изменения, происходящие в организме беременной женщины, и рассмотрено их влияние на фармакокинетику химиопрепаратов.

В главе «Материалы и методы исследования» автором представлен дизайн исследования, план обследования пациенток, дана информация по используемым в работе лабораторным, инструментальным и специальным методам исследования, а также по методам статистической обработки данных.

В главе «Результаты собственных исследований» проведен анализ клинико-anamnestических данных обследованных женщин, подробно описано течение наступившей беременности, приведены результаты клинико-лабораторных исследований. Представлена информация об исходах беременности и родов. Рассмотрен катамнез матери и новорождённого.

В работе показано, что основными осложнениями у женщин с лимфомами и раком молочной железы во время беременности являются анемия различной степени и венозные тромбозы. При сравнительном анализе выявлено, что побочное действие химиопрепаратов у беременных менее



выраженно, чем у небеременных, при этом показатели эмоционального и социального функционирования у беременных были выше, чем у небеременных пациенток. Посредством популяционной фармакокинетики установлены особенности фармакокинетических показателей доксорубицина и циклофосфида в крови беременных пациенток.

В исследование выявлено, что заболеваемость детей при рождении обусловлено их недоношенностью. Результаты анализа непосредственных и отдаленных показателей здоровья матери и ее ребенка позволили автору сделать вывод о том, что химиотерапия при определенных условиях может безопасно применяться во время беременности.

В главе «Обсуждение полученных результатов» соискатель четко, подробно и обстоятельно представил анализ полученных в работе данных, а также сопоставил собственные результаты с результатами исследований других авторов.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы. Опубликованные труды и автореферат диссертации полностью отражают суть работы.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

### **Заключение**

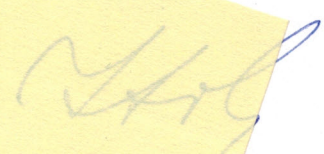
Диссертация Ахмедовой Аминат Исаевны на тему «Воздействие химиотерапии на мать и плод при онкологических заболеваниях» является законченным научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа Ахмедовой А.И. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой акушерства и  
гинекологии лечебного факультета  
ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1  
тел. +7 (495) 343-03-29  
e-mail: rsmu@rsmu.ru

  
Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

«19» февраля 2020

  
Милушкина Ольга Юрьевна